

## **Estudo de 15 Casos de Falência do Tratamento Antimonial em Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana. Resultados Preliminares**

**Luciana Porto-de-Oliveira**<sup>1,2</sup> (aluna da Escola de Medicina Souza Marques)

**Fátima Conceição-Silva**<sup>1,2,3 A</sup> (docente orientadora)

**Fernanda Nazaré Morgado**<sup>2</sup>; **Priscila Raibolt**<sup>2</sup>; **Dilceni Medeiros de Campos**<sup>2</sup>; **Bruno Felipe de Brito-Chaves**<sup>2,3</sup>; **Mariana Reuter Palmeiro**<sup>2,3</sup>; **Rilza Beatriz de Azeredo-Coutinho**<sup>2,3</sup>; **Claudia Maria Valete Rosalino**<sup>3</sup>; **Erica Vasconcellos**<sup>3</sup>; **Mariza Salgueiro**<sup>3</sup>; **Leonardo P. Quintella**<sup>3</sup>; **Maria de Fátima Madeira**<sup>3</sup>; **Armando Schubach**<sup>3</sup> (co-orientadores e colaboradores)

**Resumo:** Foi realizado um estudo preliminar retrospectivo de 15 casos de falha na resposta terapêutica ao antimonial pentavalente em pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) na forma cutânea. Não houve diferenças em relação ao sexo, idade, tempo de evolução. Dos 16 pacientes que inicialmente apresentaram falhas na resposta terapêutica ao primeiro ciclo de antimonial pentavalente, 12 fizeram o tratamento com injeções diárias por 30 dias e 4 foram tratados com séries de 10 injeções diárias seguidas de 10 dias de intervalo. Dois pacientes recusaram o segundo tratamento. Com a exceção de dois pacientes, que não puderam ser acompanhados, todos os pacientes que recidivaram permaneciam em cura clínica um ano após o término do tratamento.

**Palavras-chave:** leishmaniose tegumentar americana, antimonial pentavalente, falência terapêutica, recidiva, pacientes.

1. Disciplina de Parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques;

2. Departamento de Imunologia do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fiocruz;

3. Centro de Referência Nacional em Leishmaniose (CRLeish) do Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (IPEC) – Fiocruz.

A - endereço para correspondência:

Fátima Conceição-Silva

e.mail- fconcei@ioc.fiocruz.br

Disciplina de Parasitologia, Escola de Medicina Souza Marques – FTESM ou Instituto Oswaldo Cruz – Fiocruz.

**Abstract:** *The treatment failure in American Tegumentary Leishmaniasis was investigated in 15 patients presenting the cutaneous form of the disease. No differences were found when the data concerning age, sex and duration of the lesion were compared with results obtained from patients with good response to the specific treatment. The failure of the treatment was diagnosed by the presence of ulcers, papules, crusts, scales and/or infiltration of the area surrounding the primary lesion. Twelve out of the 15 patients were followed up until one year after the second treatment. All patients were considered as healed after one year follow-up.*

## **Introdução**

Os parasitas do gênero Leishmania pertencem a ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae. A transmissão ocorre através da picada da fêmea do inseto vetor, pertencente ao gênero Lutzomyia, cujas espécies envolvidas dependem da localização geográfica. Não importando a espécie, as leishmanias podem apresentar duas formas evolutivas. A forma promastigota, presente no inseto vetor, é inoculada no hospedeiro vertebrado durante a hematofagia. Uma vez no tecido, os parasitas são internalizados pelas células do sistema fagocítico mononuclear onde se convertem em formas amastigotas que se multiplicam no interior de vacúolos parasitóforos. A relação entre a replicação parasitária e a resposta inflamatória do hospedeiro determina o surgimento de lesões teciduais que podem acometer a pele ou a mucosa (Leishmaniose tegumentar) ou órgãos viscerais (Leishmaniose visceral).

No Brasil, a forma mais comumente encontrada é a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Nos últimos anos, o Ministério da Saúde registrou média anual de 35 mil novos casos de LTA no Brasil, e este número tende a crescer (Gontijo e Carvalho, 2003). O Rio de Janeiro é tradicionalmente considerado área endêmica de LTA e a espécie circulante no nosso meio tem sido identificada como L. braziliensis (Schubach e cols., 1998).

De acordo com a apresentação clínica, a LTA produzida pela L. (V.) braziliensis pode ser dividida em várias formas: a forma cutânea localizada (LCL) ocorre na maioria dos pacientes infectados. Caracteriza-se pela presença de ulceração cutânea única ou múltipla, com localizações variadas, às vezes acompanhadas de linfadenopatia regional precoce. Em alguns

pacientes podem ocorrer lesões em grande número, distribuídas por toda a superfície corporal, caracterizando leishmaniose cutânea disseminada. (Grimaldi e cols, 1989 Barral e cols., 1992; Barral e cols, 1995; Bittencourt e Barral-Neto, 1995). Secundariamente podem surgir lesões na mucosa nasal e/ou oral, que caracterizam a forma mucosa doença (LM) Marsden, 1986).

O diagnóstico da LTA é realizado através da associação entre dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. A confirmação depende de visualização do parasito, através de exame histopatológico, cultura ou impressão por aposição de fragmentos provenientes da lesão. Os meios de cultura podem ser NNN, Scheneider e BHI, e as técnicas de coloração utilizadas são giemsa ou leishman (Brasil, 2000). Mais recentemente, a utilização de PCR tem sido descrita (Garcia e cols, 2006). Além dos exames para visualização do parasito, podem ser usados testes imunológicos como a intradermoreação de Montenegro (IDRM), imunofluorescência indireta (IFI) e/ou ensaio imunoenzimático (ELISA) que pesquisam respectivamente a resposta imune celular e a presença de anticorpos IgM e IgG específicos.

O Ministério da Saúde (Costa e cols, 2000) preconiza a utilização do antimonial pentavalente (antimoniato-N-metil-glucamina) como droga de primeira escolha no tratamento da LTA. A anfotericina B é considerada droga de segunda escolha. Ambas tem toxicidade potencialmente grave e devem ser administradas com cuidado e acompanhamento.

Aliado ao pequeno arsenal terapêutico disponível, tem surgido, cada vez mais freqüentemente, a possibilidade de casos de resistência à droga de primeira escolha (Santos e cols, 2002; Rojas e cols, 2006; Rodrigues e cols, 2006). Contudo, em relação aos insucessos terapêuticos, a literatura é bastante escassa (Ramirez & Guevara, 1997; Oliveira-Neto e cols, 1998; Mavilia e cols, 2002; Santos e cols, 2002; Machado e cols, 2002; Rojas e cols, 2006; Calvopina e cols, 2004, Rodrigues e cols, 2006). A correta utilização das drogas, o estabelecimento de critérios de cura reprodutíveis e a intervenção rápida nos casos de falha na resposta ao tratamento, poderiam auxiliar no manejo dos pacientes de LTA.

Como forma de contribuir para uma sistematização do controle de cura de pacientes com LTA estamos fazendo um levantamento dos casos de falha ao tratamento antimonial pentavalente atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)-Fiocruz. Os resultados aqui apresentados são preliminares e visam a melhor caracterização deste grupo.

## **Casuística**

Foi realizado um levantamento retrospectivo de prontuários de pacientes de LTA, atendidos no ambulatório do IPEC-Fiocruz. Estão apresentados os resultados preliminares do levantamento de 15 casos de pacientes que não responderam ao tratamento convencional com antimônio pentavalente (antimoniato-N-metil-glucamina (Arventis Pharma ®). Todos os pacientes foram informados sobre a utilização de seus dados clínicos e laboratoriais e assinaram termo de consentimento, concordando com o procedimento, de acordo com o projeto aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa.

## **Método**

Organização do banco de dados.

Foi preenchido um banco de dados através do programa SPSS 11 para windows. Para efeito de anotação foi verificado o estado da lesão no início e fim de cada ciclo de tratamento, além de: história da lesão ativa, local, número e tamanho das lesões, a idade e sexo dos pacientes, além das condições gerais, resposta ao tratamento, exames laboratoriais, acompanhamento longitudinal etc.

## **Tratamento dos Pacientes**

Uma vez confirmado o diagnóstico, os pacientes eram tratados. A droga de primeira escolha foi o antimoniato-N-metil-glucamina (Arventis Pharma ®) na concentração de 5mg/kg/dia. A via e a forma de administração variaram de acordo com critérios clínicos e adesão dos pacientes. A medicação podia ser utilizada por via intramuscular ou intralesional. A via intramuscular foi usada em dois esquemas: 1- “tratamento contínuo”- injeções diárias por 30 dias e 2- “tratamento em série”- administração em grupos de 10 dias com injeções diárias seguidas de, pelo menos, 10 dias de intervalo. Este esquema era escolhido para os pacientes com história prévia de doença cardíaca, hepática, renal ou metabólica grave como o diabetes mellitus descompensado. O número de séries variava de acordo com cada paciente, sua resposta terapêutica e avaliação de sinais de toxicidade. O esquema intralesional constituía-se de infiltração em volume que bastasse para a completa infiltração dos bordos da lesão.

Considerou-se falha terapêutica a persistência ou o reaparecimento de sinais de atividade inflamatória (lesões ainda ulceradas ou epitelizadas, mas com áreas de descamação, crosta, pápulas e/ou bordos infiltrados/eritematosos) após o término do tratamento convencional com antimonial pentavalente.

### **Análise dos dados**

Sempre que possível foram calculados a média, desvio padrão e/ou desvio mínimo dos dados gerais dos pacientes.

### **Resultados**

Do total de 15 pacientes, 6 eram do sexo feminino (40%) e 9 do sexo masculino (60%). A idade variou de 9 a 65 anos com média de  $34,7 \pm 18,1$  anos (feminino -  $34,3 \pm 15,7$  anos; masculino -  $34,9 \pm 19,6$  anos) (tabela 1). Todos os pacientes eram residentes no Estado do Rio de Janeiro. O tempo de evolução das lesões variou de 15 dias a 6 meses com média de  $2,4 \pm 1,6$  meses (feminino -  $2,1 \pm 1,8$  meses; masculino -  $2,7 \pm 1,4$  meses) (tabela 1). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes na distribuição da casuística em relação à idade, sexo ou tempo de evolução ( $r=0,27$ ,  $p>0,05$ ). Todos os pacientes tiveram a confirmação diagnóstica pela detecção de parasitos.

Todos os pacientes tiveram indicação de reiniciar o tratamento (tabela 1) e apresentavam sinais evidentes de recidiva das lesões (figura 1). Dois pacientes recusaram o tratamento (dados não demonstrados). Um paciente que iniciou o tratamento não retornou para controle. Dos 12 pacientes que se mantiveram em acompanhamento todos obtiveram cicatrização das lesões após uma ou duas repetições do tratamento ou a instituição do tratamento com anfotericina B (dados não demonstrados). Na avaliação de um ano pós tratamento todos os 12 pacientes acompanhados e 2 dos 4 pacientes que tinham abandonado o seguimento foram considerados clinicamente curados. Novas avaliações anuais serão ainda realizadas, até o 5º ano após o término do tratamento para a LTA, principalmente no tocante à avaliação de possíveis lesões mucosas secundárias.

**Tabela 1** - Distribuição da casuística de acordo com dados gerais de amamnese e dados associados ao primeiro tratamento específico com antimonial pentavalente por via intramuscular na dose de 5mg/Kg/dia.

Paciente	Idade	Sexo <sup>*1</sup>	Tempo de evolução (meses)	Primeiro ciclo de tratamento <sup>*2</sup>	Alterações durante o tratamento	Epitelização ao final do primeiro ciclo <sup>*4</sup>
1	25	F	6	20C	artralgia + mialgia	+
2	46	M	6	30C	-	±
3	64	M	3,5	30 S <sup>*3</sup>	-	-
4	23	F	1	30C	-	±
5	44	F	1	30C	Febre + artralgia + elevação de ALT	±
6	52	M	2	30 S <sup>*3</sup>	-	±
7	32	M	2,5	30C	-	-
8	12	M	2	30C	-	+
9	58	M	1	30 S <sup>*3</sup>	eosinofilia	±
10	65	F	2	20 S <sup>*3</sup>	-	+
11	15	M	2,5	30C	febre + cefaléia	+
12	29	F	2	30C	eosinofilia	-
13	20	F	0,5	30C	eosinofilia	±
14	26	M	1	30C	-	-
15	9	M	3	30C	eosinofilia	±

\*1- F= feminino; M= masculino.

\*2- Dependendo da adesão e das condições do pacientes podia-se optar por tratamento com antimonial pentavalente do tipo contínuo (30 dias consecutivos = C) ou em série (10 dias com aplicações diárias, seguidos de 10 dias de intervalo repetidos até 3 vezes = S).

\*3- 30 S= três séries de 10 injeções cada; 20 S = duas séries de 10 injeções cada.

\*4- epitelização- (+)- epitelização completa sem sinais de atividade; (±)- epitelização completa mas com algum sinal de atividade (infiltração, descamação, crosta); (-)- epitelização incompleta ou inexistente com áreas de ulceração e sinais de atividade inflamatória na lesão.

## Discussão

Os resultados preliminares aqui demonstrados indicam que o tratamento com antimonial pentavalente é eficaz, pois os 15 pacientes aqui descritos fazem parte de um universo de 55 pacientes que perfazem 12,6% de falha terapêutica em três anos de levantamento. Este percentual está



*Figura 1 - Sinais de reativação da lesão de LTA em MMII. Em detalhe a presença de ulceração e crosta nos bordos*

abaixo da média nacional (Brasil, 2000; Rojas e cols, 2006; Rodrigues e cols, 2006). Assim sendo, os dados não permitem a indicação da utilização de baixa dose como causa de recidiva das lesões. Segundo o manual distribuído pelo Ministério da Saúde, após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados por três meses consecutivos e ao final deste período a lesão deve estar reepitelizada, com regressão total da infiltração e edema (Brasil, 2000). Quando no local da epitelização ocorre o surgimento ou a manutenção de infiltração acompanhada ou não de eritema, descamação, crosta, pápulas e mesmo úlceras considera-se que esta lesão está em processo de reativação e conseqüentemente verifica-se a possibilidade de falha terapêutica (seja qual for o motivo). Neste caso

o tratamento pode ser reiniciado. No nosso caso consideramos como falha terapêutica a recidiva das lesões após o primeiro tratamento. Esta decisão foi tomada com base nos elevados índices de cura obtidos no serviço. As percentagens de insucesso que têm sido descritas no país podem chegar a 47% (Machado e cols, 2002; Rojas e cols, 2006; Rodrigues e cols, 2006) e os autores tem relacionado estas ocorrências a fatores tão diferentes quanto peso, número de lesões, co-infecções, virulência do parasita e cepas de *Leishmania* sp que desenvolveram resistência ao antimonial pentavalente (Santos e cols, 2002; Machado e cols, 2002; Rojas e cols, 2006; Rodrigues e cols, 2006). Muitos destes fatores são difíceis de comprovar e, além disto, muitos outros fatores intervenientes podem agir de maneira sinérgica na determinação da resposta ao tratamento. Uma das possibilidades mais estudadas é a existência de parasitos resistentes ao antimônio. Outra possibilidade seria a existência de parasitos com grande capacidade de replicação aumentando assim o processo inflamatório e a carga parasitária e conseqüentemente dificultando sua eliminação. Assim, apesar dos estudos publicados, ainda não foi possível indicar o(s) fator (es) que determina (m) esta característica. Além disto, dados publicados têm demonstrado que nem sempre é possível a correlação. Como conclusão, muito pouco ainda se sabe sobre possíveis fatores que pudessem estar envolvidos na evolução das lesões tegumentares. No entanto, vários trabalhos têm relatado a evidenciação de parasitos em cicatrizes. (Schubach e cols, 1998; Mendonça e cols, 2004) trouxe à tona a discussão sobre a erradicação do parasita após a cura clínica. Schubach e cols (2001) sugeriram que a presença de antígenos de *Leishmania* sp no tecido cicatricial poderia estar relacionada a mecanismos de manutenção da resposta imune levando a imunoproteção ou desenvolvimento de lesões tardias (mucosa ou reativação). Em adição, falta entender se as diferenças encontradas poderiam estar associadas a maior ou menor resposta ao tratamento específico.

Os resultados aqui apresentados são preliminares e fazem parte de um projeto de estudo de fatores que influenciam a evolução das lesões cutâneas de LTA para cura ou agravamento. O estudo está em fase de obtenção de dados e várias abordagens como a genética, imunológica e molecular estão sendo avaliadas. Espera-se obter dados que contribuam para o melhor conhecimento da dinâmica da infecção da LTA.

## **Agradecimentos**

Este é uma comunicação em resumo do trabalho apresentado durante o evento “Souza Marques de Portas Abertas” e que recebeu o “Prêmio Souza Marques 2006”. Luciana Porto de Oliveira (LPO) é quartanista de medicina da EM- FTESM e aluna do Programa de Estágio Curricular (PEC) do IOC-Fiocruz. Fernanda Nazaré Morgado é mestrande do IPEC-Fiocruz e co-orientadora da aluna LPO. Fátima Conceição-Silva é professora da Disciplina de Parasitologia da Escola de Medicina –FTESM, pesquisadora titular da Fiocruz e orientadora de LPO. Este trabalho foi subvencionado em parte pelo IOC-Fiocruz, IPEC-Fiocruz e CNPq.

## **Referências**

1. BRASIL. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Elaborado por Jackson mauricio Lopes da Costa e cols, 5º edição revista e ampliada. Brasília, Ministério da Saúde- Fundação Nacional de Saúde. 2000, 62 p.
2. BARRAL, A; Barral-Netto, M; Almeida, R; Ribeiro de Jesus, A; Grimaldi, GJr; Netto, EM; Santos, I; BACELLAR, O; Carvalho, EM (1992). “Lymphadenopathy associated with Leishmania braziliensis cutaneous infection”. Am. J. Trop. Med. Hyg. 47: 587-92.
3. BARRAL, A; Guerreiro, J; Bomfim, G; Correia, D; Barral-Netto, M; Carvalho EM (1995).“Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by Leishmania braziliensis”. Am. J. Trop. Med. Hyg. 53: 256-9.
4. BITTENCOURT, AL e Barral-Neto, M. “Leishmaniasis.” In: Doer, W; Sifert, G; Vehlenger, E. Trop. Pathol. 2. ed. Germany: Springer-Verlag, 1995. v. 8, cap. 14, p. 597-644.
5. CALVOPINA, M; Uezato, H; Gómez, EA; Korenaga, M; Nonaka, S; Hashiguchi, Y (2006).“Leishmaniasis recidiva cútis due to Leishmania (Viannia) panamensis in subtropical Ecuador: isoenzymatic characterization”. Int. J. Dermatol. 45: 116-120.

6. COSTA e cols, (2000). Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana / elaborado por Jackson Maurício Lopes Costa et al. 5ª ed., rev. e ampl. – Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 62 p.
7. GARCIA, AL; Parrado, R; Doncker, S; Bermudez, H; Dujardin, J (2006). “American Tegumentary Leishmaniasis: direct species identification of Leishmania in non-invasive clinical samples”. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* – in press.
8. Gontijo, B & Carvalho, ML (2003). “American Cutaneous Leishmaniasis”. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 36(1): 71-80.
9. GRIMALDI, G; Tesh, RB; Mcm-Pratt, D (1989). “A review of the geographic distribution and epidemiology of Leishmaniasis in the New World”. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 41: 687-725.
10. MACHADO, P; Araújo, C; Silva, AT; Almeida, RP; D’Oliveira, A; Bittencourt, A & Carvalho, EM. (2002). Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin. Inf. Dis.* 34: e69-73.
11. MARSDEN, PD (1986). “Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911)”. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 80: 859-76.
12. Mavilia, L; Rossi, R; Massi, D; Difonso, EM; Campolmi, P & Cappugi, P. (2002). Leishmania recidiva cútis: an unusual two steps recurrence. *Int. J. Dermatol.* 41: 506-507. Mendonça, MG; Brito, MEF, Rodrigues, EHG; Bandeira, V; Jardim, ML; Abath, FGC (2004). “Persistence of Leishmania Parasites in Scars after Clinical Cure of American Cutaneous Leishmaniasis: Is There a Sterile Cure?”. *J. Infect. Dis.* 189: 1018-23.
13. Oliveira-Neto, MP; Mattos, M; Souza, CSF; Fernandes, O & Pirmez, C. (1998). Leishmaniasis recidiva cútis in New World cutaneous leishmaniasis. *Int. J. Dermatol.* 37: 846.
14. Ramírez, JL & Guevara, P. (1997). Persistent infections by Leishmania (Viannia) braziliensis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 92: 333-338.

15. Rodrigues, AM; Hueb, M; Santos, TARR & Fontes, CJF. (2006). Fatores ligados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 39: 139-145.
16. Rojas, R; Valderama, L; Valderama, M; Varona, MX; Ouellette, M & Saravia, NG. (2006). Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania (Viannia)* infection. *J. Inf. Dis.* 193: 1375-83.
17. Santos, MA; Marques, RC; Farias, CA; Vasconcelos, DM; Stewart, JM; Costa, DL & Costa, CHN. (2002). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 35: 629-633.
18. Schubach A, Marzochi MCA, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araujo ML, Oliveira ALC, Pacheco RS, Momen H, Conceição-Silva F, Coutinho SG, Marzochi KB (1998a). "Cutaneous scars in american tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 58 (6): 824-827.
19. Schubach A, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Sartori A, Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Araújo ML, Souza WJS, Haddad F, Perez MA, Pacheco RS, Momen H, Coutinho SG, Marzochi MCA, Marzochi KBF, Costa SCG (2001). "Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of american tegumentary leishmaniasis patients". *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* vol 96(7): 987-996.